

BAB I PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Obesitas adalah suatu kondisi berupa terjadi penumpukan lemak yang berlebihan akibat ketidakseimbangan asupan energi (*energy intake*) dengan energi yang digunakan dalam waktu lama pada jaringan adiposa. Obesitas merupakan masalah kesehatan yang menjadi epidemi di seluruh dunia. Prevalensi obesitas oleh *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2019, diperkirakan 38,2 juta anak di bawah usia 5 tahun mengalami kelebihan berat badan atau obesitas. (World Health Organization, 2021)

Studi tentang obesitas memperlihatkan bahwa seseorang yang obesitas akan mengalami inflamasi pada dinding vaskuler dan memiliki hubungan yang erat dengan risiko kematian pada kasus obesitas. Obesitas memiliki ciri-ciri adanya peningkatan curah jantung, kenaikan volume plasma, serta upaktivitas saraf simpatik. Hal ini menimbulkan hipotesa bahwa, kemungkinan pada obesitas terjadi upregulasi aktivitas penyempitan pembuluh darah yang berperan penting dalam patofisiologi beberapa jenis penyakit yang berhubungan dengan obesitas. Peningkatan aktivitas ini juga diduga memiliki hubungan yang sangat kuat terhadap kontrol dari kerja endothelin-1 sebagai agen vasokonstriksi pembuluh darah. (Ayuningtyas *et al.*, 2022)

Berdasarkan Survei Kesehatan Indonesia Tahun 2023, Prevalensi obesitas nasional 2023 pada penduduk umur >18 tahun meningkat dari 21,8% (2018) menjadi 23,4% (2023). (SKI, 2023). Berat badan lebih dan obesitas menjadi penyebab kematian populasi di berbagai negara di dunia dibandingkan dengan berat badan kurang. (CDC, 2020)

Indeks Massa Tubuh (IMT) merupakan indeks sederhana dengan komponen yang terdiri dari berat badan dan tinggi badan, biasa digunakan untuk mengklasifikasikan kelebihan berat badan serta obesitas pada orang dewasa. Indeks massa tubuh ini didefinisikan sebagai berat badan dalam kilogram dibagi dengan tinggi badan seseorang dalam meter kuadrat (kg/m^2). (World Health Organization, 2021)

Kondisi resistensi insulin didefinisikan sebagai penurunan responsivitas (efek maksimal insulin) atau sensitivitas (konsentrasi insulin yang diperlukan untuk respons setengah maksimal) terhadap aksi metabolik insulin, seperti penggunaan glukosa oleh otot dan jaringan adiposa yang dimediasi oleh insulin serta penghambatan pada glukoneogenesis pada hepar. Resistensi insulin juga berkaitan dengan sindrom metabolik yang di dalamnya termasuk dislipidemia, hipertensi dan obesitas. Saat ini telah dikembangkan beberapa metode kuantifikasi lain untuk menilai resistensi insulin yang lebih sederhana, seperti *Homeostasis Model Assessment–Insulin Resistance* (HOMA-IR). Metode ini dapat menggantikan *euglycemic clamp* yang merupakan baku emas untuk mendeteksi resistensi insulin. (Park, Gautier and Chon, 2021)

Endotelin-1 (ET-1) merupakan peptide asam amino 21 yang memiliki afinitas vasokonstriktor yang sangat besar diproduksi oleh sel endothelial yang berperan dalam regulasi tonus pembuluh darah dengan etiologi aterosklerotik. Beberapa penelitian sebelumnya memperlihatkan adanya peningkatan kadar ET-1 pada kasus-kasus

obesitas. Gangguan terhadap kontrol ET-1 diyakini memiliki peran yang sangat besar terhadap patogenesis hipertensi, kanker serta peningkatan agen trombotik yang disebabkan oleh obesitas. Menurut penelitian sebelumnya oleh Mohajan, et al (2021) yaitu peningkatan kadar ET-1 yang bersirkulasi memiliki hubungan dengan obesitas, resistensi insulin, aterosklerosis, dan hipertensi. Hal ini juga dilaporkan pada subjek diabetes melitus (DM) tipe 1 dan DM tipe 2.(Mohajan *et al.*, 2017) Selain itu, penelitian oleh menyatakan bahwa terdapat peningkatan signifikan ET-1 di urin pada subjek obesitas. (Utami *et al.*, 2022)

Penelitian mengenai analisis kadar ET-1 serum dan HOMA-IR pada subjek *non* diabetes dengan obesitas dan tanpa obesitas masih jarang dilakukan di Indonesia, khususnya di Makassar sehingga peneliti tertarik untuk melakukan penelitian ini.

1.2. Obesitas

1.2.1 Definisi

Obesitas adalah penumpukan lemak berlebihan dan abnormal, yang dapat mengganggu kesehatan.(Panuganti and Nguyen, 2020; WHO, 2021) Obesitas dapat disebabkan oleh faktor genetik, budaya dan sosial. Berbagai penelitian genetik telah menunjukkan bahwa obesitas merupakan kondisi herediter. Telah banyak gen diidentifikasi yang berkorelasi dengan adipositas dan penambahan berat badan. Pengukuran distribusi lemak tubuh dan penilaian gangguan fungsi jaringan adiposa dapat memprediksi resistensi insulin lebih baik dibandingkan menggunakan pengukuran massa lemak total.(GBD., 2020)

Keseimbangan antara lipogenesis dan lipolisis menjadi penentu akumulasi lemak tubuh. Lipogenesis adalah proses deposisi lemak meliputi proses sintesis asam lemak dan kemudian sintesis trigliserida yang terjadi pada daerah sitoplasma dan mitokondria di hati serta di jaringan adiposa. Energi yang berasal dari lemak dan melebihi kebutuhan tubuh akan disimpan dalam jaringan lemak. Demikian pula dengan energi yang berasal dari karbohidrat dan protein yang berasal dari makanan dapat disimpan dalam jaringan lemak. Lipolisis merupakan suatu proses dekomposisi kimiawi dan pelepasan lemak dari jaringan lemak. Apabila diperlukan energi tambahan maka lipolisis merupakan proses yang predominan terhadap proses lipogenesis.(Okunogbe *et al.*, 2022)

Berdasarkan distribusi lemak, obesitas dibagi menjadi obesitas sentral, perifer dan kombinasi dari keduanya. Akumulasi lemak pada obesitas perifer biasa ditemukan pada bokong, pinggul dan paha, sedangkan pada obesitas sentral ditemukan di daerah perut. Rata-rata wanita premenopause setengah dari total lemaknya terdistribusi pada daerah perut, selebihnya ke daerah paha dan pinggul sehingga membentuk buah pir yang selanjutnya disebut sebagai tipe obesitas perifer, sedangkan pada pria hampir seluruh total lemak didistribusikan pada perut sehingga membentuk buah apel yang kemudian dikenal sebagai tipe obesitas sentral.(Rodríguez *et al.*, 2020)

1.2.2 Epidemiologi

Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018, prevalensi obesitas di Indonesia pada usia di atas 18 tahun adalah sekitar 21,8%. Prevalensi tertinggi terdapat pada Provinsi Sulawesi Utara (30,2%), DKI Jakarta (29,8%), Kalimantan Timur (28,7%), Papua Barat (26,4%), Kepulauan Riau (26,2%), dan diikuti provinsi-provinsi lainnya. Data ini cenderung meningkat dari tahun 2007 yaitu sebanyak 10,5% menjadi 11,5% pada tahun 2013 dan meningkat menjadi 21,8% pada tahun 2018. Sedangkan untuk provinsi Sulawesi Selatan berada dibawah angka nasional (Gambar 2).(Riskesdas, 2018)

Obesitas merupakan suatu epidemi global sehingga menjadi masalah kesehatan yang harus segera ditangani. Pencegahan dan pengendalian obesitas dilakukan dengan berfokus pada faktor risiko dan determinan sosial. Melihat besarnya masalah obesitas yang mengancam kesehatan masyarakat bila tidak segera ditanggulangi maka obesitas akan selalu menjadi faktor risiko terjadinya berbagai penyakit metabolik dan degeneratif seperti penyakit kardiovaskular, DM, kanker, osteoarthritis dan lain-lain.(Kementerian Kesehatan RI, 2017)

1.2.3 Diagnosis

Pengukuran langsung terhadap kadar lemak tubuh secara langsung dapat dilakukan dengan dual energi x-ray absorptiometry (DEXA), sedangkan pengukuran tidak langsung yang dapat dilakukan berupa pengukuran antropometri IMT, lingkaran pinggang atau waist circumference (WC), rasio pinggang-pinggul atau Waist to Hip Ratio (WHR), dan persentase lemak tubuh yang diperkirakan melalui ketebalan lipatan kulit atau Skinfold thickness (SFT). (Ghesmaty Sangachin, Cavuoto and Wang, 2018)

a. Indeks Massa Tubuh (IMT)

Salah satu metode skrining obesitas adalah IMT, sementara penentuan diagnosa didasarkan dari kombinasi IMT dan pengukuran langsung terhadap massa adiposa tubuh. Selain itu, konfirmasi klinis diperlukan untuk memastikan apakah peningkatan nilai IMT merupakan indikasi kelebihan adipositas. Oleh karena itu, evaluasi dan diagnosis harus melibatkan kedua komponen.(Timothy Garvey, 2019)

Indonesia menggunakan klasifikasi berat badan lebih dan obesitas sesuai kriteria Asia Pasifik yaitu berat badan kurang ($IMT < 18,5 \text{ kg/m}^2$), berat badan normal ($IMT 18,5-22,9 \text{ kg/m}^2$), berat badan lebih ($IMT 23-24,9 \text{ kg/m}^2$), dan obesitas ($IMT \geq 25 \text{ kg/m}^2$) (Tabel 1), (Laldin, 2012). Berikut ini adalah klasifikasi IMT pada Asia Pasifik Dewasa (Tabel 1).

Tabel 1. 1 Klasifikasi IMT pada Asia Pasifik Dewasa. (WHO. 2000)

Klasifikasi	IMT(kg/m ²)	Risiko ko-morbiditas	
		Lingkar Pinggang	
		< 90 cm (Laki-laki)	≥ 90 cm (Laki-laki)
		< 80 cm (Perempuan)	≥ 80 cm (Perempuan)
Berat badan kurang	<18,5	Rendah (resiko meningkat pada masalah klinis lain)	Sedang
Normal	18,5-22,9	Sedang	Meningkat
Berat badan lebih :	≥23		
Berisiko	23-24,9	Meningkat	Moderat
Obesitas I	25-29,9	Moderat	Berat
Obesitas II	≥30	Berat	Sangat berat

b. Lingkar Pinggang (WC)

Lingkar pinggang merupakan indikator yang lebih baik dibandingkan IMT dan WHR untuk mengukur obesitas sentral. Pengukuran WC mudah dilakukan dan lebih berkorelasi kuat dengan kandungan lemak intraabdomen serta faktor risiko kardiovaskular. Namun, lokasi yang direkomendasikan untuk pengukuran WC bervariasi. Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) dan Federasi Diabetes Internasional (IDF) menyarankan untuk mengukur WC pada bidang horizontal di tengah antara tulang rusuk terendah dan krista iliaka. Pengukuran ini menggunakan ukuran pita secara horizontal pada saat ekspirasi dengan kedua tungkai dilebarkan 20-30 cm, kemudian pasien diminta untuk tidak menahan perutnya dan diukur memakai pita dengan tegangan pegas yang konstan (World Health Organisation (WHO), 2011)

c. Rasio lingkar pinggang-pinggul (RLPP) atau *Waist to hip ratio* (WHR)

Rasio lingkar pinggang-pinggul merupakan salah satu pengukuran antropometri yang baik untuk obesitas sentral dan dapat digunakan untuk deteksi dini pada risiko suatu penyakit yang meliputi jantung, tekanan darah tinggi, hiperkolesterolemia, DM dan dislipidemia (Huang *et al.*, 2015). Menurut WHO, batasan WHR untuk obesitas abdominal adalah pria >0,90 dan wanita >0,85. (World Health Organisation (WHO), 2011)

1.2.4 Komplikasi.

a. Diabetes Melitus Tipe 2

Sebagian besar pasien dengan DM tipe-2 mengalami obesitas, epidemi obesitas global sebagian besar menjelaskan ledakan kasus

DM tipe-2 selama dua dekade terakhir. Risiko DM tipe-2 meningkat dengan meningkatnya berat badan. (Serbis *et al.*, 2021)

b. Penyakit Kardiovaskular

Anak dengan obesitas memiliki kemungkinan tiga kali lebih besar mengalami hipertensi daripada anak-anak non-obesitas. Pada orang dewasa, terdapat hubungan linier awal antara IMT dan tekanan darah, penurunan berat badan mengurangi tekanan darah pada sebagian besar individu hipertensi. Selain itu dapat pula terjadi dislipidemia, efek obesitas pada metabolisme lipid adalah peningkatan *Low Density Lipoprotein* (LDL), *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL), trigliserida dan penurunan kadar *High Density Lipoprotein* (HDL). Oleh karena itu obesitas menjadi faktor risiko independen yang dapat menyebabkan penyakit jantung koroner, gagal jantung dan stroke. (Serbis *et al.*, 2021)

c. Penyakit Respirasi

Obstructive sleep apnoe (OSA) berdampak buruk pada beberapa sistem dan dihubungkan dengan hipertensi, resistensi insulin, disfungsi hati, peradangan sistemik dan dislipidemia. Pada anak-anak, hal itu dapat menyebabkan gagal tumbuh, masalah perilaku, penurunan fungsi intelektual dan risiko morbiditas kardiovaskular yang lebih tinggi. Obesitas telah lama diketahui sebagai faktor patogen utama OSA pada orang dewasa. (Serbis *et al.*, 2021)

d. Penyakit Neurologis

Faktor risiko vaskular seperti hipertensi, dislipidemia, dan diabetes semuanya terkait dengan peningkatan risiko demensia dan penyakit Alzheimer. Meskipun peningkatan IMT berkontribusi pada masing-masing faktor risiko, terdapat hubungan independen yang rumit antara obesitas dan demensia. Lima dari sembilan penelitian melaporkan hubungan independen antara IMT tinggi dan risiko demensia. (Serbis *et al.*, 2021)

e. Kanker

Obesitas diperkirakan menyumbang 20% dari semua kasus kanker. Sebuah penelitian menyimpulkan bahwa obesitas adalah penyebab seperempat hingga sepertiga dari kanker usus besar, payudara, endometrium, ginjal dan esofagus. Obesitas juga terkait dengan peningkatan risiko kanker lambung, pankreas, dan kandung empedu, serta leukemia. (Serbis *et al.*, 2021)

1.3. Resistensi Insulin

1.3.1 Definisi

Resistensi insulin sistemik dapat diukur sebagai penurunan kecepatan penyerapan glukosa pada manusia sebagai respons terhadap pemberian tertentu konsentrasi insulin. Resistensi insulin sistemik dapat diakibatkan oleh adanya gangguan aksi insulin pada organ dan jaringan yang secara metabolik

aktif termasuk otot skelet, hepar dan jaringan adiposa. Derajat resistensi insulin sistemik dapat bervariasi di antara individu. (Park, Gautier and Chon, 2021)

Pada hepar resistensi insulin bersifat selektif yakni insulin gagal untuk menekan glukoneogenesis, tetapi mempertahankan stimulasi terhadap sintesis asam lemak. Oleh karena itu apabila sinyal insulin terganggu pada obesitas merupakan *downstream* dari aktivasi reseptor insulin. Peran penting dari *mammalian target of rapamycin complex* (mTORC) di lipogenesis hepar, seperti pada mekanisme *downstream* dari *serine-threonine protein kinase*, dapat berperan dalam *uncoupling* dari metabolisme glukosa dan lipid dalam jalur sinyal insulin yang utamanya bermanifestasi sebagai hiperglikemia dan hipertrigliseridemia. (Park, Gautier and Chon, 2021; Vladu et al., 2021).

Pada jaringan adiposa resistensi insulin bermanifestasi sebagai gangguan transpor glukosa yang distimulasi oleh insulin sebagaimana terdapat gangguan hambatan pada lipolisis. Pada hepar adiposit menunjukkan keberagaman pada sinyal insulin yakni efek insulin pada *glucose transporter-4 trafficking* menjadi tumpul serta efeknya pada *Forkhead box O-1* (FoxO1) *nuclear exclusion* tetap dipertahankan. Obesitas dapat memproduksi resistensi insulin adiposit melalui mekanisme *autonomous* sel atau melalui interaksi antara adiposit dan mediator inflamasi. Resistensi insulin pada jaringan lemak menyebabkan pemecahan trigliserida (lipolisis) yang menimbulkan pelepasan asam lemak bebas ke sirkulasi darah. Pada keadaan resistensi insulin, sel β pankreas meningkatkan sekresi insulin sehingga kadar insulin darah meningkat (hiperinsulinemia) untuk mempertahankan keadaan normoglikemia. (Park, Gautier and Chon, 2021)

1.3.2 Patofisiologi

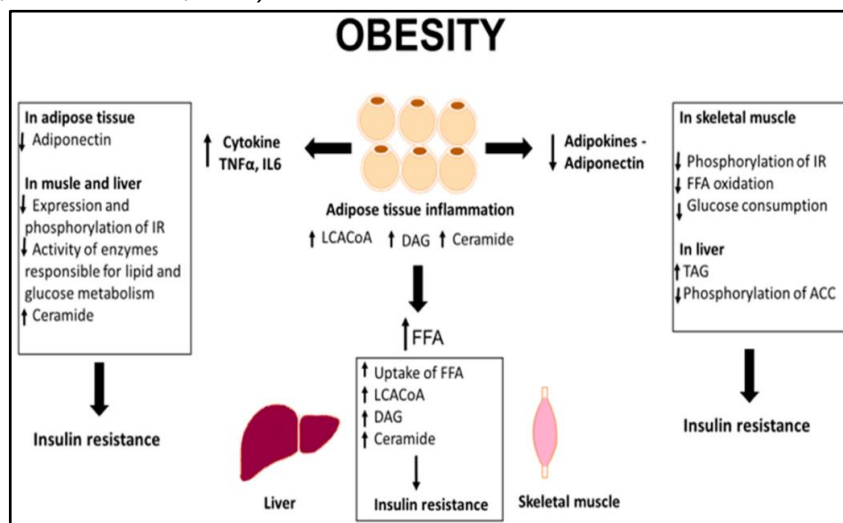
Obesitas merupakan salah satu kondisi akibat resistensi insulin. Obesitas secara cepat meningkat di seluruh dunia dan dalam jangka panjang dapat menginduksi inflamasi sistemik dan resistensi insulin. (Ahmed, Sultana and Greene, 2021; Lee, Park and Choi, 2022)

Ketika individu mengalami obesitas, ukuran adiposit meningkat sehingga jaringan adiposa menjadi lebih besar dan mengalami disfungsi, merekrut makrofag dan mengakibatkan munculnya kondisi pro-inflamasi. Jaringan adiposa yang membesar melepaskan asam lemak bebas, *reactive oxygen species* (ROS) dan sitokin pro-inflamasi. Asam lemak bebas yang berlebihan masuk ke dalam sel organ non-adiposa seperti hepar, otot dan pankreas serta tersimpan sebagai lemak ektopik yang dapat menimbulkan lipotoksitas. Asam lemak bebas juga mengaktivasi sinyal *Nuclear Factor Kappa B* (NF- κ B) dan *P38 Mitogen-Activated Protein Kinase* (MAPK) melalui *Myeloid Differentiation Primary Response 88* (MyD88) dan *TRIF-mediated downstream pathways*, setelah aktivasi ekspresi TLR4 di adiposit dan makrofag yang memperkuat stres retikulum endoplasma (RE) dan memproduksi ROS, serta mempromosikan sekresi sitokin pro-inflamasi. (Ahmed, Sultana and Greene, 2021; Lee, Park and Choi, 2022)

Beberapa studi telah menunjukkan keberadaan hipoksia pada jaringan adiposa dari individu dengan obesitas. Stres hipoksia pada jaringan adiposa dapat mengakibatkan *remodeling* yang tidak beraturan pada matriks ekstraseluler sehingga mengakibatkan terjadinya fibrosis dan inflamasi. Oleh karena itu ekspansi dari jaringan kapiler menjadi penting untuk mencegah hipoksia, fibrosis, dan inflamasi pada jaringan adiposa yang meluas.(Park, Gautier and Chon, 2021)

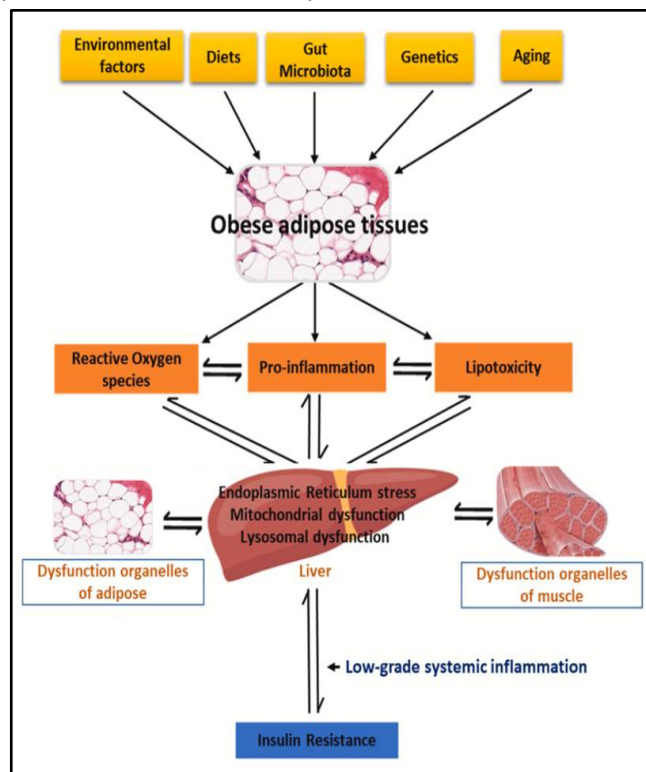
Lipid toksik menimbulkan disregulasi organel seluler seperti mitokondria, retikulum endoplasma, dan lisosom. Organel yang terdisregulasi melepaskan ROS berlebih dan pro-inflamasi yang mengakibatkan timbulnya inflamasi sistemik. Adiposit visceral bukan hanya memproduksi sitokin spesifik adiposa seperti leptin dan adiponektin, tetapi juga memproduksi sitokin inflamasi seperti *tumor necrosis factor- α* dan *interleukin* (IL-6), meningkatkan *Long Chain Acyl-CoA esters* (LCACoA), *Diacylglycerol- evoked Activation* (DAG) dan peningkatan ceramide. Peningkatan tersebut akan menyebabkan terjadinya peningkatan *free fatty acid* yang akan memicu resistensi insulin (Gambar 1). Secara umum, obesitas jangka panjang dan nutrisi berlebih dapat berkembang menjadi resistensi insulin dan inflamasi sistemik derajat rendah kronis melalui lipotoksitas.(Ahmed, Sultana and Greene, 2021)

Studi terbaru juga menemukan adanya korelasi antara peningkatan jumlah lemak visceral, hipertrofi adiposit, resistensi insulin dan peningkatan ekspresi *autophagy genes* pada jaringan adiposa omental manusia. Hasil ini mengarahkan pada adanya kecenderungan alamiah jaringan adiposa visceral untuk mengalami peningkatan inflamasi dan sekresi sitokin berkelanjutan yang mengganggu jalur sinyal insulin secara signifikan serta berkontribusi pada resistensi insulin sistemik pada obesitas sentral.(Park, Gautier and Chon, 2021; Lee, Park and Choi, 2022)



Gambar 1. Hubungan obesitas dan resistensi insulin.(Park SY, et al. 2021)

Jaringan adiposa disfungsional secara berlebihan melepaskan asam lemak bebas, ROS dan sitokin pro-inflamasi yang menginduksi lingkungan resistensi insulin pada tahap awal. Oleh karena itu, adanya disfungsi seluler dan sistemik, sensitivitas insulin dan homeostasis glukosa mengalami gangguan yang kemudian berakibat pada peningkatan asam lemak bebas sistemik dan deposisi lipid ke organ non-obesitas. Terdapat studi yang mendukung bahwa resistensi insulin yang terdapat pada otot dan adiposa merupakan konsekuensi dari resistensi insulin di hepar, serta jaringan adiposa merupakan inisiator primer dari timbulnya lingkungan resistensi insulin (Gambar 2).(Lee, Park and Choi, 2022)



Gambar 2. Resistensi Insulin yang disebabkan oleh disfungsi seluler akibat obesitas.(Ahmed, Sultana and Greene, 2021)

1.4. Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance (IR)

Resistensi insulin merupakan gangguan metabolik yang ditandai dengan peningkatan kadar insulin. Kondisi ini menyebabkan gangguan metabolisme glukosa dan lemak. Deteksi dini resistensi insulin sangat penting dilakukan dalam rangka mencegah dan menangani penyakit degeneratif dan komplikasinya.(Ormazabal *et al.*, 2018) Kondisi resistensi insulin meningkatkan angka mortalitas dan morbiditas akibat sindroma metabolik, DM tipe-2 serta penyakit kardiovaskuler. Deteksi dini resistensi insulin sangat penting untuk pencegahan dan tatalaksana penyakit degenerative.(Ormazabal *et al.*, 2018)

Euglycemia clamp merupakan baku emas untuk diagnosis resistensi insulin, akan tetapi pemeriksaan ini sangat mahal, bersifat invasif dan membutuhkan keahlian khusus. Nilai HOMA-IR kemudian menggantikan *euglycemia clamp* untuk mendeteksi resistensi insulin. Pemeriksaan kadar insulin memiliki harga yang relatif mahal di Indonesia. HOMA-IR memiliki korelasi yang kuat dengan hasil dari teknik *clamp* yang menjadi pemeriksaan baku emas resistensi insulin. Rumus perhitungan nilai HOMA-IR adalah sebagai berikut: (Park, Gautier and Chon, 2021)

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{Glukosa (mmol/L)} \times \text{Insulin (}\mu\text{U/L)}}{22,5}$$

ATAU

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{Glukosa (mg/dL)} \times \text{Insulin (}\mu\text{U/L)}}{405}$$

HOMA-IR memiliki kekurangan berupa sensitivitas insulin pada subjek yang menerima insulin memerlukan validasi lebih lanjut. (Abdesselam *et al.*, 2021; Park, Gautier and Chon, 2021) Penelitian yang dilakukan oleh Kurniawan *et al.*, melaporkan bahwa indeks HOMA-IR pada pria dengan obesitas sentral lebih tinggi dibandingkan non-obesitas sentral. Hasil studi Kurniawan *et al.* tersebut menyimpulkan bahwa resistensi insulin memiliki korelasi yang kuat dengan semua pengukuran antropometri, tetapi korelasi kurang signifikan dengan persentase lemak tubuh. (Kurniawan *et al.*, 2020)

Salah satu kemungkinan mengapa persentase lemak memiliki nilai prediktif yang sedikit lebih lemah dibandingkan parameter lain adalah karena parameter ini tidak hanya mengukur *White Adipose Tissue* (WAT), yang utamanya tersusun atas *Visceral Adipose Tissue* (VAT) tetapi juga mengukur *Brown Adipose Tissue* (BAT) yang tidak berkaitan dengan resistensi insulin. (Kurniawan *et al.*, 2020)

1.5. Endotelin-1

1.5.1 Definisi

Endothelin-1 (ET-1) adalah vasokonstriktor kuat yang dilepaskan terutama oleh sel endotel vascular, di tingkat lebih rendah pada adiposa, otot dan ginjal. Peningkatan kadar ET-1 berkorelasi dengan kejadian kardiovaskular. Namun masih sedikit yang diketahui mengenai perannya dalam resistensi insulin dan diabetes tipe 2. (Youssri, *et al.* 2020)

1.5.2 Sintesis dan Regulasi

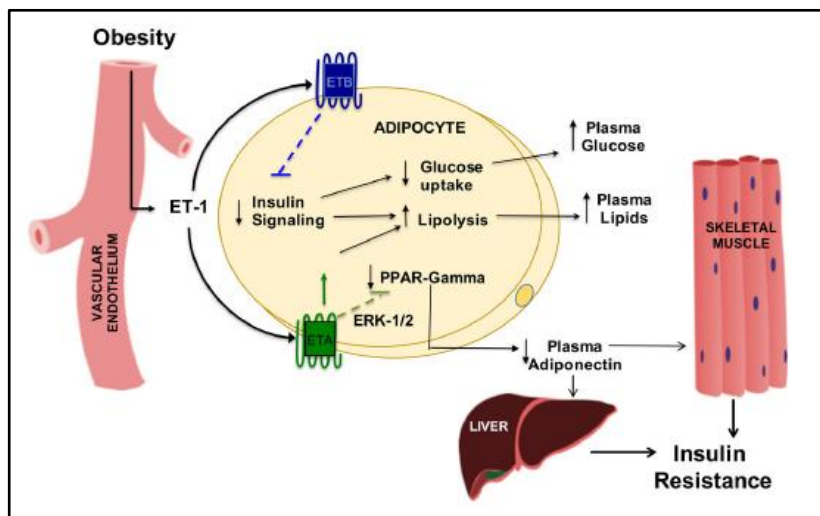
Endotelin-1 (ET-1) merupakan kelompok endogen peptida diproduksi di berbagai jaringan yang berperan sebagai modulator tonus pembuluh darah, pertumbuhan, dan produksi hormon. Endotelin termasuk vasokonstriktor endogen kuat yang dilepaskan oleh sel endotel, serta oleh sel otot polos pembuluh darah, makrofag, dan sel lainnya. Peran ET-1 dalam fisiologi dan penyakit yaitu; peran dalam vasokonstriksi, ET-1 merupakan vasokonstriktor yang sangat kuat dan berperan penting dalam

pengaturan tekanan darah, pada proliferasi sel, ET-1 dapat merangsang pertumbuhan sel otot polos pembuluh darah dan sel-sel lainnya, serta pada peradangan.(Jenkins, et al. 2021)

Berbagai faktor dapat memengaruhi sintesis dan pelepasan ET-1, antara lain: 1) Stimulasi terdiri dari faktor mekanik yaitu *shear stress* (tekanan geser pada dinding pembuluh darah), peregangan pembuluh darah, kemudian faktor kimia yaitu angiotensin II, trombin, vasopresin, epinefrin, endotoksin, sitokin pro-inflamasi (TNF- α , IL-1 β), hipoksia, *reactive oxygen species* (ROS), *oxidized LDL* (oxLDL), faktor pertumbuhan (seperti TGF- β), 2) Inhibisi terdiri dari faktor kimia yaitu *Nitric oxide* (NO), *atrial natriuretic peptide* (ANP), prostasiklin.(Jenkins, et al. 2021)

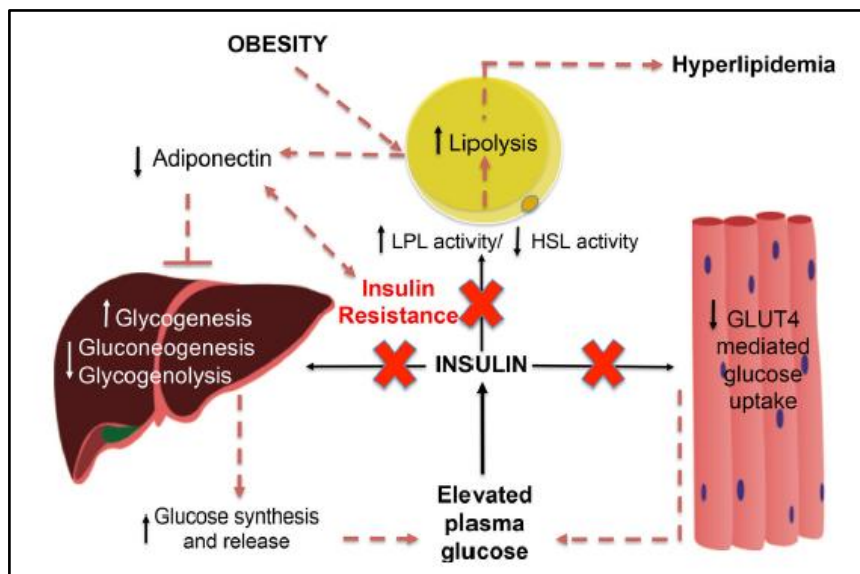
Sintesis ET-1 diatur oleh berbagai mekanisme antara lain: 1) Regulasi transkripsional yaitu merupakan ekspresi gen *ET-1* dapat diinduksi oleh berbagai faktor, seperti hipoksia dan sitokin, 2) Regulasi post-translasional yaitu aktivitas ET-1 dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor, seperti pH dan substrat, 3) Regulasi pelepasan yaitu pelepasan ET-1 dari sel endotel dapat distimulasi oleh berbagai faktor, seperti *shear stress* dan thrombin. Reseptor ET-1 diekspresikan dalam jaringan adiposa. Pada adiposit, aktivasi reseptor ET-1 menghambat efek antilipolisis pada insulin, sehingga mendorong lipolisis selama keadaan makan.

Selain itu, secara langsung menyebabkan lipolisis, yang akan menyebabkan peningkatan asam lemak bebas dan trigliserida pada individu dengan obesitas. Resistensi insulin dan penurunan pembersihan lipid plasma oleh adiposit juga berhubungan dengan stimulasi ET-1 (Gambar 3).(Jenkins, et al. 2021)



Gambar 3. Skema hipotetis ET-1 meningkatkan resistensi insulin pada keadaan obesitas.(Jenkins, et al. 2021)

Endotelin-1 aktif merupakan hormone dengan 21-asam amino yang merupakan hasil proses pasca transkripsional yang ekstensif. Endotelin-1 yang belum matang diterjemahkan sebagai 200-asam amino pra-pro-endotelin yang dipecah menjadi ET-1 besar. Berupa prekursor ET-1 yang tidak aktif. Modifikasi lebih lanjut terjadi melalui enzim pengonversi endotelin (ECE) yang terletak pada membran plasma seluler. Setelah dibelah oleh ECE, ET-1 matang dilepaskan sebagian besar menuju ruang interstitial, juga pada tingkat yang lebih rendah ke dalam sirkulasi. (Utami DF, et al. 2022) Reseptor terletak di berbagai jaringan, termasuk endotelium, sel otot polos pembuluh darah, adiposit dan hepatosit. Peningkatan kadar ET-1 serum telah diamati pada keadaan patologi pada individu obesitas dan resistensi insulin. Pada adiposit, hilangnya jalur pensinyalan insulin menyebabkan peningkatan lipolisis dengan meningkatkan aktivitas lipoprotein lipase (LPL) dan menurunkan hormon sensitif lipase (HSL), sehingga menyebabkan hiperlipidemia dan peningkatan massa jaringan adiposa (Gambar 4). (Jenkins, et al. 2021



Gambar 4. Mekanisme obesitas meningkatkan resistensi insulin. (Jenkins, et al. 2021)

1.5.3 Endotelin-1 dan Obesitas

Obesitas mempunyai hubungan dengan terjadinya inflamasi kronis tingkat rendah pada jaringan adiposa. Kondisi ini menginduksi infiltrasi sel imun di jaringan adiposa, sehingga meningkatkan status proinflamasi, kerusakan endotel, dan stres oksidatif. Kerusakan endotel yang terjadi pada obesitas dapat menyebabkan peningkatan produksi ET-1. (Utami DF, et al. 2022) Kemungkinan pada obesitas terjadi upregulasi aktivitas penyempitan pembuluh darah yang berperan penting dalam patofisiologi beberapa jenis

penyakit yang berhubungan dengan obesitas. Peningkatan aktivitas ini juga diduga memiliki hubungan yang sangat kuat terhadap kontrol dari kerja ET-1 sebagai agen vasokonstriksi pembuluh darah.(Syarifuddin, dkk. 2023).

Hubungan antara Endothelin-1 (ET-1) serum dan obesitas telah didokumentasikan selama beberapa dekade, namun hubungan ET-1 terhadap faktor risiko yang terkait dengan obesitas belum sepenuhnya dipahami. Pada tahun 1994, salah satu makalah pertama yang mendokumentasikan hubungan ini juga mencatat adanya korelasi positif antara insulin plasma dan ET-1, yang menunjukkan adanya hubungan potensial ET-1 terhadap perkembangan resistensi insulin. Reseptor endogen ET-1, terdapat di semua jaringan insulin termasuk adiposa, hati, dan otot. Kerja ET-1 dalam jaringan ini menunjukkan bahwa ET-1 mungkin berperan dalam patogenesis insulin.(Mayyas, et al. 2024)

Penelitian terbaru menunjukkan korelasi positif antara obesitas dan kadar ET-1 serum. Endotelin-1 merupakan peptida vasoaktif yang terutama diproduksi dan dilepaskan oleh sel endotel. Faktanya, setengah dari ET-1 yang bersirkulasi diperkirakan berasal dari sel endotel vaskular, dengan bukti terbaru menunjukkan sintesis oleh adiposit. Endotelin-1 merupakan endotelin yang dominan dan paling kuat. Menurut penelitian sebelumnya menyatakan bahwa produksi ET-1 meningkat, terutama di dalam jaringan adiposa. Adiposa dari pasien obesitas melepaskan ET-1 dua sampai tiga kali lebih banyak dibandingkan adiposa dari individu kurus, meskipun tidak jelas apakah ET-1 ini berasal dari adiposit atau sel endotel vaskular. Penelitian sebelumnya menunjukkan setelah gastrektomi lengan vertikal (VSG), terjadi penurunan plasma kadar ET-1 sekitar 20% dan terjadi bersamaan dengan penurunan adipositas serta penurunan berat badan. Hal ini menunjukkan bahwa ET-1 dapat berkontribusi atau memprediksi hasil penurunan berat badan setelah VSG.(Hartopo, et al. 2024)

1.5.4 Endotelin-1 dan Resistensi Insulin

Korelasi positif telah didapat antara kadar ET-1 serum dan resistensi insulin (IR) pada manusia. Efek dari peningkatan ET-1 ini dikombinasikan dengan resistensi terhadap insulin dan penurunan pengambilan glukosa tergantung pada jenis jaringan dan sub tipe reseptor mana yang diaktifkan. Beberapa bukti menunjukkan bahwa ET-1 berhubungan dengan perkembangan IR. Reseptor tersebut diekspresikan pada jaringan sensitif insulin termasuk otot rangka, hati, dan jaringan adiposa. Dalam penelitian sebelumnya, infus ET-1 menyebabkan IR seluruh tubuh pada tikus Wistar Kyoto. Data ini menunjukkan peran penting ET-1 dalam mempromosikan IR, terutama pada kondisi penyakit di mana ET-1 diketahui meningkat, seperti obesitas. Keterangan ini dapat diperjelas kembali pada Gambar 3.(Jenkins, et al. 2021)

1.5.5 Endotelin-1 dan Adiposa

Secara keseluruhan, stimulasi ET-1 pada tingkat adiposit mendorong proses lipolitik dan resistensi insulin melalui berbagai jalur, sehingga menghasilkan peningkatan asam lemak bebas plasma, gliserol, dan glukosa. Sebaliknya, insulin bertindak meningkatkan aktivitas lipoprotein lipase untuk mendorong pembersihan asam lemak bebas dan menurunkan aktivitas HSL untuk mencegah lipolisis. Selanjutnya, adiposit mengambil glukosa pada proses yang bergantung pada insulin dengan meningkatkan GLUT4 yang terikat membran, suatu transporter glukosa yang sensitif terhadap insulin. Glukosa ini diperlukan untuk pembentukan gliserol dan selanjutnya konversi asam lemak bebas menjadi bentuk penyimpanan triasilgliserol. Oleh karena itu, peningkatan ET-1 serum dan keadaan insulin rendah atau resistensi insulin keduanya berfungsi meningkatkan kadar asam lemak bebas plasma dengan meningkatkan lipolisis adiposit dan menurunkan penyimpanan lipid bebas. Berdasarkan efek-efek buruk yang bisa disebabkan oleh peningkatan kadar ET-1, maka diperlukan penelitian tentang korelasi antara ET-1 dengan obesitas dan resistensi insulin. (Yang, et al. 2024)

1.6. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang, dapat dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut: Bagaimana Korelasi Kadar Endotelin-1 Serum dengan Resistensi Insulin (HOMA-IR) pada subjek dengan Obesitas dan Tanpa Obesitas?

1.7. Tujuan penelitian

1.7.1 Tujuan Umum

Menganalisis Korelasi Kadar Endotelin-1 Serum dengan Resistensi Insulin (HOMA-IR) pada Subjek dengan Obesitas dan Tanpa Obesitas

1.7.2 Tujuan Khusus

- a. Diketuinya kadar ET-1 serum pada subjek dengan obesitas dan tanpa obesitas
- b. Diketuinya nilai resistensi insulin (HOMA-IR) pada subjek dengan obesitas dan tanpa obesitas
- c. Diketuinya korelasi antara kadar ET-1 serum dan nilai resistensi insulin (HOMA-IR) pada subjek dengan obesitas dan tanpa obesitas

1.8. Hipotesis

Terdapat korelasi positif antara kadar ET-1 serum dengan resistensi insulin (HOMA-IR) yakni semakin tinggi kadar ET-1 maka semakin tinggi nilai resistensi insulin (HOMA-IR) pada subjek obesitas

1.9. Manfaat Penelitian

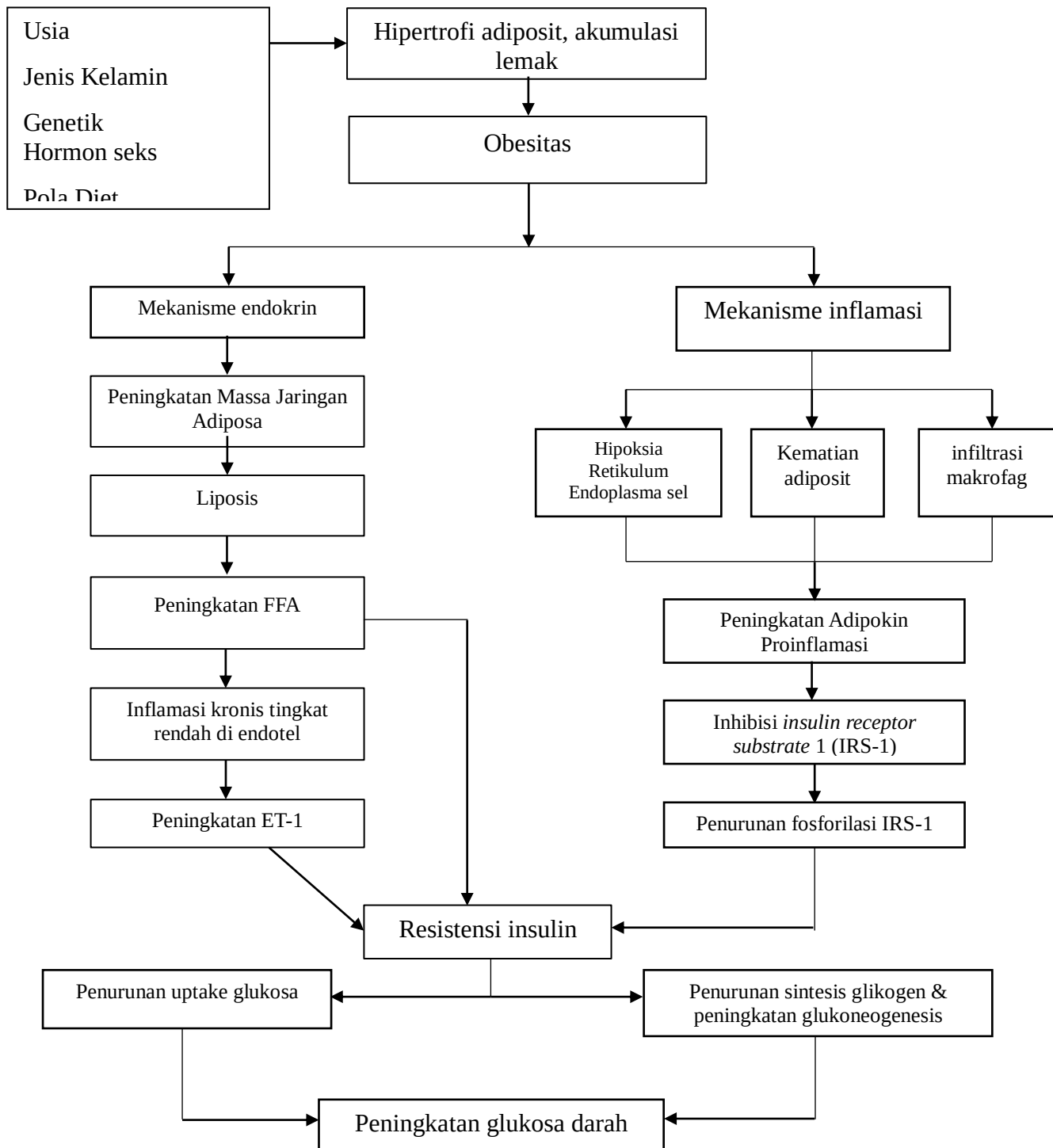
1.9.1 Manfaat pada aspek pengembangan ilmu dan penelitian

- a. Menambah wawasan dan pengetahuan tentang ET-1 dan resistensi insulin pada subjek dengan obesitas dan tanpa obesitas
- b. Proses serta hasil penelitian ini dapat memberikan masukan dan pembelajaran yang sangat berharga untuk perkembangan penelitian mengenai resistensi insulin.

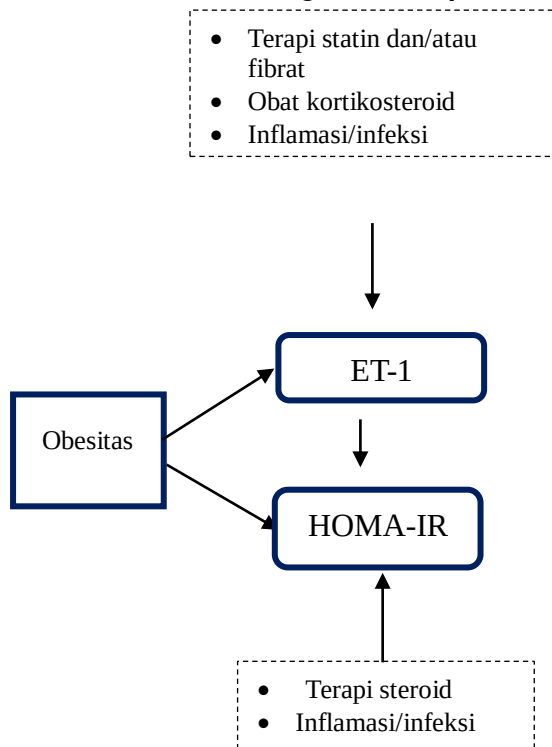
1.9.2 Manfaat bagi aplikasi klinis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan pertimbangan bagi klinisi dalam menangani dan skrining pada subjek obesitas sehingga dapat mencegah dan menurunkan kemungkinan insidensi DM serta komplikasinya.

1.10. Kerangka Teori



1.11. Kerangka Konsep



Keterangan :

Variabel Independen



Variabel Dependen



Variabel Perancu

